cim
BOLETIM
OUTUBRO-DEZEMBRO 2018
CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO
WWW.ORDEMFARMACEUTICOS.PT

ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS

Anticoagulantes são fármacos que interferem com a coagulação do sangue, atuando, de diferentes formas, sobre um ou mais fatores ao longo da cascata da coagulação, de modo a evitar a formação de coágulos.[1] Estes fármacos são utilizados na profilaxia de acidentes vasculares cerebrais (AVC) e embolismos sistémicos, na fibrilhação auricular e na profilaxia e tratamento de tromboembolismos e tromboses venosas.[2,3]

CASCATA DA COAGULAÇÃO

Relembrando sucintamente a cascata da coagulação, esta corre em duas vias: a extrínseca – desencadeada por estímulos químicos externos, e a intrínseca – desencadeada por substâncias químicas presentes no sangue.

O fator tecidular da via extrínseca interage com o fator VII, na presença de cálcio, originando o complexo VIIa-fator tecidular, que ativa o fator X. Entretanto, na via intrínseca, uma série de reações originam o fator IXa que, juntamente com o fator VIIIa e com os fosfolípidos e iões de cálcio originam o complexo que irá ativar o fator X.

O fator Xa, em combinação com o V ativado, dá origem à protrombinase - responsável pela conversão da protrombina solúvel em trombina. A trombina tem como principal função converter o fibrinogénio solúvel do sangue em fibrina insolúvel, ativando, ainda, o fator XIII. O fator XIIIa é essencial à formação e estabilização das ligações entre as moléculas de fibrina que formam o coágulo sanguíneo.[4,5]

ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS

A varfarina é um dos anticoagulantes mais prescritos e tem eficácia comprovada há já vários anos. No entanto, tem desvantagens, como, por exemplo, a necessidade de ajuste individual da dose e de monitorização regular através do INR (*International Normalised Ratio*), além das numerosas interações medicamentosas e alimentares que dificultam a manutenção da terapêutica.[2,6-9]

Na última década, devido às limitações da terapêutica convencional, têm sido desenvolvidos novos fármacos com características farmacocinéticas e farmacodinâmicas mais vantajosas. Os novos anticoagulantes orais (NOAC, *Novel Oral Anticoagulants*), atualmente, designados preferencialmente por anticoagulantes orais diretos (DOAC, *Direct Oral Anticoagulants*) atuam inibindo, seletivamente, apenas um fator da coagulação e dividem-se em inibidores diretos da trombina e inibidores diretos do fator Xa.[6,8]

Estes fármacos são vantajosos por terem uma ampla janela terapêutica e, por isso, têm dosagens fixas com efeito anticoagulante previsível e não necessitam de monitorização de rotina pelo INR. Além disso, apresentam um rápido início de ação, poucas interações medicamentosas e farmacodinâmica não afetada pela dieta. Contudo, há desvantagens associadas ao facto de estes fármacos terem sido desenvolvidos recentemente, como os custos elevados da terapêutica e a falta de testes de monitorização padronizados.[3,6,8,10]

Há já alguns estudos que comparam os DOAC à varfarina com resultados que apontam para eficácia e segurança iguais, ou até superiores, e para maior comodidade dos novos fármacos. A dificuldade, neste momento, é perceber qual dos DOAC é o mais eficaz e seguro e qual deles será o mais indicado para cada paciente, dada a falta de estudos comparativos entre eles.[6]

INIBIDOR DIRETO DA TROMBINA

A trombina tem um papel crucial na cascata da coagulação - como procoagulante ativa os fatores V, VIII e XI, mas também garante o *feedback* negativo, ao ativar a proteína C que inibe os fatores Va e VIIIa, estimulando a lise dos coágulos. Isto faz dela um ótimo alvo de fármacos anticoagulantes.[2,4,6,7]

Os inibidores diretos da trombina ligam-se de forma seletiva e reversível ao domínio ativo da trombina impedindo a formação de fibrina e, consequentemente, de coágulos, e a ativação dos fatores da coagulação situados acima.[2,6]

O dabigatrano é comercializado em Portugal, desde março de 2008, e está disponível nas dosagens de 75, 110 e 150 mg.[11]

Dabigatrano

O dabigatrano é um inibidor direto, quer da trombina livre, quer da trombina ligada à fibrina. É administrado oralmente sob a forma de profármaco, dabigatrano etexilato – rapidamente convertido na sua forma ativa – e a absorção não é influenciada pelos alimentos, sendo acelerada pelo ácido tartárico que reveste as cápsulas, proporcionando o meio ácido essencial.[1,2,6-8]

O dabigatrano é prescrito em doses fixas sem necessidade de monitorização regular nem ajuste de dose em doentes hepáticos, por não ser metabolizado no fígado pelas enzimas do citocromo P450 (CYP450).[2,8]

Após várias tomas, regista-se um tempo de semivida de 12-17 horas, no entanto, sendo 80% do fármaco excretado por via renal, este valor pode estar alterado nos mais idosos (necessidade de ajuste de dose nos doentes com idade >80 anos) e, em doentes com insuficiência renal grave, está mesmo contraindicado. Dada a baixa ligação às proteínas plasmáticas, é possível dialisar este medicamento, caso seja precisa a reversão rápida do seu efeito anticoagulante.[1-3,6-8,12]

Como substrato do sistema de transporte da glicoproteína-P, várias interações podem ser registadas com os potentes inibidores da glicoproteína-P – imunossupressores e antifúngicos azóis – ou com os seus indutores – rifampicina e alguns antiepiléticos (carbamazepina). Estes provocam, respetivamente, um aumento ou diminuição dos níveis de dabigatrano.[1,2,6,8]

A dispepsia e as hemorragias, principalmente gastrointestinais, documentadas como efeitos adversos deste fármaco, podem ser explicadas pela presença de ácido tartárico na formulação.[2,3,8]

O dabigatrano tem um agente de reversão específico, o idarucizumab, aprovado na Europa há cerca de três anos. Esta molécula é um fragmento de um anticorpo monoclonal e, administrada por via intravenosa, liga-se ao dabigatrano livre ou ligado à trombina, de modo a neutralizar a sua ação anticoagulante.[1,3,6,13]

O ensaio RE-LY comparou dois regimes posológicos de dabigatrano com a varfarina. O dabigatrano 110 mg (duas vezes por dia) mostrou eficácia semelhante à varfarina, contudo o dabigatrano 150 mg, duas vezes ao dia, conduziu a uma redução de 34% ($p<0,001$) nos casos de AVC e embolia sistémica face à varfarina. Pelos resultados de segurança, o dabigatrano 110 mg foi considerado o mais seguro, sendo responsável por menos casos de hemorragias *major*. Ambos os grupos com prescrição de dabigatrano registaram menos hemorragias intracranianas enquanto a taxa de hemorragia gastrointestinal foi claramente superior nos doentes com dabigatrano 150 mg.[1,2,8,12]

O número de hospitalizações e de mortes registadas no ensaio RE-LY foi menor para ambas as doses de dabigatrano, mas houve uma percentagem superior de casos de enfarte do miocárdio quando comparado com a varfarina. Acredita-se que este último facto seja explicado pelo efeito

protetor da varfarina no coração, que evita eventos coronários isquémicos.[1,12]

Na comparação de dabigatrano (50, 150 e 225 mg duas vezes por dia e 300 mg uma vez por dia) com 40 mg por dia de enoxaparina subcutânea comprovou-se a superior eficácia do novo anticoagulante. O número de hemorragias graves foi significativamente mais baixo nos doentes com 50 mg de dabigatrano duas vezes ao dia quando comparado com os outros doentes.[7]

Posto isto, é possível afirmar que o dabigatrano apresenta eficácia não inferior à varfarina e um perfil de segurança dependente da dose em que é administrado.

INIBIDORES DIRETOS DO FATOR Xa

O fator Xa está situado no início da via comum da cascata da coagulação e é responsável pela ativação da protrombina (que é, assim, convertida em trombina) dando continuidade à cascata para a formação do coágulo de fibrina. Assim, entendeu-se que a sua inibição seletiva seria uma boa estratégia porque, inibindo fatores localizados acima da trombina, poderá permitir que alguma trombina escape à neutralização, facilitando a hemostasia por diminuir o risco de hemorragias.[6,7]

Os inibidores do fator Xa disponíveis em Portugal são o rivaroxabano, o apixabano e o edoxabano.[14-17]

Rivaroxabano

O rivaroxabano é um inibidor direto, reversível e altamente seletivo do fator Xa (livre e complexado) que diminui a geração de trombina.[1,6-8]

Administrado por via oral, em doses fixas, uma vez por dia, apresenta uma elevada biodisponibilidade na presença de alimentos – que atrasam, mas aumentam a sua absorção – e, por isso, é recomendada a toma às refeições.[1,6,7]

O rivaroxabano liga-se extensamente às proteínas plasmáticas e apresenta um rápido início de ação e um tempo de semivida de 5-9 horas em adultos jovens e 11-13 horas em idosos.[1,6,7]

Cerca de dois terços do fármaco é metabolizado no fígado em metabolitos inativos e é também um substrato da glicoproteína-P. Há registos de interações com os indutores e inibidores tanto da CYP3A4 como da glicoproteína-P, por isso, fármacos como rifampicina, carbamazepina e fenitoína e os antifúngicos azóis e inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana são contraindicados.[1,6,8]

A eliminação do rivaroxabano é feita pelas vias renal (66%) e hepatobiliar, devendo ser evitado em caso de doença renal grave.[1,8,18]

Em maio de 2018, o andexanet alfa intravenoso foi autorizado pela *U.S. Food and Drug Administration* para uso em doentes tratados com rivaroxabano ou apixabano, quando a reversão do efeito anticoagulante é necessária em situações de hemorragia com risco de vida. O andexanet alfa é um análogo do fator Xa e é o antídoto específico de reversão dos inibidores diretos do fator Xa, sendo capaz de os sequestrar e impedir a sua ação farmacológica. O andexanet alfa encontra-se em fase de revisão regulamentar pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e em ensaios clínicos no Japão. A administração de fatores da coagulação (complexo de protrombina concentrado e fator VIIa) pode, também, ajudar a reverter o efeito anticoagulante.[1,6,10,13]

O ensaio clínico ROCKET AF estudou doentes com fibrilhação auricular não valvular que estavam em maior risco de AVC, tratados com rivaroxabano 20 mg diários ou com varfarina. Relativamente à prevenção de AVC hemorrágico e de embolia sistémica, o rivaroxabano foi considerado não inferior à varfarina ($p<0,001$ para não inferioridade). Em relação à segurança, o número de hemorragias graves deste fármaco foi muito semelhante ao da varfarina ($p=0,44$), mas as taxas de hemorragia intracraniana e hemorragia fatal no grupo com rivaroxabano foram significativamente menores ($p=0,02$ e $p=0,003$, respetivamente). Os indivíduos com prescrição de rivaroxabano tiveram mais hemorragias gastrointestinais e necessitaram de mais transfusões de sangue.[1,2,8]

O tratamento de trombose venosa profunda sintomática e embolia pulmonar, com rivaroxabano ou heparina seguida de varfarina, foi avaliado em dois ensaios. No ensaio EINSTEIN TVP, incluindo doentes com trombose venosa profunda sintomática, o rivaroxabano foi considerado não inferior à terapia convencional e com segurança semelhante. O estudo EINSTEIN PE, incluindo doentes com embolia pulmonar sintomática, mostrou que o fármaco era tão eficaz como a heparina e a varfarina, mas notou-se uma diminuição na taxa de hemorragias graves no grupo com rivaroxabano, sendo mais seguro.[6]

Assim, ficou demonstrada a não inferioridade do rivaroxabano relativamente à varfarina sem que haja diferenças significativas nos perfis de segurança.

Apixabano

O apixabano é, também, inibidor direto do fator Xa que atua de forma seletiva e reversível. É administrado oralmente, em doses fixas, e não necessita de monitorização regular.[1,6-8,19]

A biodisponibilidade do apixabano é de 50% e não é influenciada pelos alimentos, registando-se uma rápida absorção no trato gastrointestinal, nomeadamente no intestino delgado distal e no cólon ascendente.[1,3,6-8,19]

Uma percentagem significativa de apixabano permanece na corrente sanguínea porque apresenta uma elevada ligação às proteínas plasmáticas, sendo o seu volume de distribuição relativamente baixo. O tempo de semivida deste agente é de cerca de 8-15 horas, em doentes sem alteração das funções renais.[1,3,6-8,18,19]

A sua metabolização no fígado envolve as enzimas do citocromo P450 e é, ainda, substrato da glicoproteína-P, estando, assim, sujeito às mesmas interações verificadas com o rivaroxabano e que impedem a coadministração dos mesmos fármacos.[1,3,6-8,18]

Relativamente à eliminação do fármaco, esta é exercida por duas vias, renal e hepatobiliar, sendo, dos DOAC disponíveis, o que tem menor excreção renal, com apenas 25-27%. Estes valores sugerem que poderá ser usado, ainda que com precaução, em doentes com insuficiência renal, sendo o DOAC mais aconselhado para estes casos.[1,6-8,18,19]

Conforme mencionado anteriormente, o andexanet alfa intravenoso é o antídoto específico capaz de reverter a ação anticoagulante do apixabano.[1,6]

O ensaio AVERROES (*Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment*) comparou o efeito do apixabano com o do ácido acetilsalicílico na prevenção de AVC e terminou prematuramente devido à superior eficácia demonstrada pelo apixabano, sem aumento do número de hemorragias.[1,2,8]

ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) comparou o apixabano à varfarina relativamente à prevenção de AVC e de embolia sistémica. O apixabano (5 mg, duas vezes por dia) mostrou uma eficácia superior ($p=0,01$) e uma taxa de hemorragias graves e hemorragias intracranianas inferiores ($p<0,001$) às da varfarina. Neste ensaio, a taxa de mortalidade dos indivíduos com apixabano foi menor, assim como o número de enfartes do miocárdio.[1,8,19]

O estudo AMPLIFY (*Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy*) avaliou as terapêuticas apixabano e heparina seguida de varfarina e ficou demonstrado que o apixabano previne eventos tromboembólicos e casos de mortalidade de forma tão eficaz ($p<0,001$ para não inferioridade) como a terapia convencional, sendo mais seguro ($p<0,001$ para superioridade).[6]

Concluindo, este DOAC revelou-se superior ao ácido acetilsalicílico, à varfarina e à enoxaparina na prevenção de AVC e de eventos tromboembólicos, sendo, também, mais seguro.

Edoxabano

O edoxabano foi o terceiro inibidor direto do fator Xa a estar disponível em Portugal e é, também, seletivo e reversível, impedindo a formação de coágulos.[1]

Administrado por via oral com uma biodisponibilidade de 62%, a sua absorção ocorre principalmente ao nível do intestino delgado sem ser influenciada pelos alimentos, tal como acontece com o apixabano. Apresenta um rápido início de ação e tem um tempo de semivida de 8-11 horas.[1,3,6,20]

Dos inibidores do fator Xa, o edoxabano é o que tem menor ligação às proteínas plasmáticas (55%), sendo, por isso, o que tem maior volume de distribuição.[1,6,18,20]

O metabolismo do edoxabano ocorre ao nível renal e hepático na mesma proporção. No fígado, ao contrário do que se verifica com o rivaroxabano e o apixabano, apenas uma ínfima percentagem de fármaco é metabolizado pelas enzimas

CYP450, mais precisamente pela CYP3A4. Assim, as interações a que está sujeito devem-se ao facto de ser substrato da glicoproteína-P, exatamente como o dabigatrano. Deve ser feito um ajuste da dose aquando do uso concomitante com verapamilo e quinidina, por exemplo.[1,6,18]

A eliminação renal deste fármaco é de 50%, estando contraindicado em indivíduos com insuficiência renal.[1,6,18,20]

Não existe atualmente nenhum antídoto autorizado no mercado farmacêutico para reverter o efeito anticoagulante do edoxabano, embora existam estudos pré-clínicos que demonstraram a eficácia do andexanet alfa para este efeito.[21]

O ensaio ENGAGE AF-TIMI 48 comparou duas doses de edoxabano (30 mg e 60 mg) com a varfarina, em doentes com fibrilhação auricular. Ambas as posologias de edoxabano foram não inferiores à varfarina no que diz respeito à prevenção de AVC ou embolia sistémica e estiveram associadas a taxas significativamente mais baixas de hemorragia e morte por causas cardiovasculares.[1,2,20]

A eficácia do edoxabano na prevenção da recorrência de tromboembolismo venoso foi considerada não inferior à da varfarina no ensaio HOKUSAI-VTE e as taxas de hemorragias foram claramente menores com edoxabano.[6]

A Tabela I sintetiza as principais características dos DOAC disponíveis no mercado farmacêutico nacional e internacional.

TABELA I: Resumo das principais características farmacológicas dos DOAC.

	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano	Edoxabano
Mecanismo de ação	Inibidor direto da trombina	Inibidores diretos do fator Xa		
Profármaco	Sim	Não		
Biodisponibilidade	~6%	80-100% com alimentos	~50%	62%
Tempo de semivida	12 a 17 horas	5 a 9 horas; 11 a 13 horas (em idosos)	8 a 15 horas	8 a 11 horas
Ligação às proteínas plasmáticas	35%	~90%	87%	55%
Metabolismo hepático	Não tem	Pelas CYP450 (principalmente CYP3A4)		Muito reduzido (pela CYP3A4)
Eliminação renal	80%	66%	25-27%	50%
Interações	Fortes inibidores e indutores da glicoproteína-P	Fortes inibidores e indutores da glicoproteína-P e da CYP3A4		Fortes inibidores e indutores da glicoproteína-P
Antídoto	Idarucizumab	Andexanet alfa[1]		Não está disponível

[1] Autorizado pela *U.S. Food and Drug Administration.*

CONCLUSÃO

Os vários ensaios clínicos realizados com os DOAC demonstram a não inferioridade, em termos de eficácia, e um perfil de segurança mais favorável relativamente às terapêuticas convencionais, por causarem, em geral, menos hemorragias.

Com base nos ensaios clínicos disponíveis não é possível concluir qual o DOAC mais eficaz e qual o mais seguro, isto porque, cada estudo comparou individualmente cada um dos novos anticoagulantes com as terapias convencionais e os grupos de doentes selecionados para os diversos ensaios apresentam grandes diferenças entre si. Os ensaios apresentados são de fase II e III e, dado o período de seguimento pouco alargado dos doentes, não há, ainda, dados de eficácia e segurança a longo prazo na prática clínica real. Seria vantajosa a realização de estudos que comparassem os DOAC entre si, quanto à eficácia e segurança, de forma a ser possível perceber qual o mais eficaz e seguro para cada doente. No futuro, o papel da farmacovigilância (fase IV) será essencial, para se conseguir avaliar a utilização de cada um dos novos anticoagulantes num contexto real de utilização (*real world evidence*).

MARTA FERNANDES
Mestre em Ciências Farmacêuticas,
Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, EPE

MANUEL MORGADO
Especialista em Farmácia Hospitalar dos Serviços Farmacêuticos,
Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, EPE

JORGE MARTINEZ
Diretor do Serviço de Imunohemoterapia,
Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, EPE

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, *et al.* New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC working group on thrombosis - Task force on anticoagulants in heart disease position paper. J Am Coll Cardiol. 2012; 59(16): 1413–25.
2. Bhusri S, Ansell J. New anticoagulants in atrial fibrillation: An update for clinicians. Ther Adv Chronic Dis. 2012; 3(1): 37–45.
3. Priyanka P, Kupec JT, Krafft M, Shah NA, Reynolds GJ. Newer Oral Anticoagulants in the Treatment of Acute Portal Vein Thrombosis in Patients with and without Cirrhosis. Int J Hepatol. 2018; 2018: 9.
4. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. Anatomy and Physiology, 6th, McGraw Hill, Boston, MA, 2003.
5. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The Coagulation Cascade: Initiation, Maintenance, and Regulation. Biochemistry. 1991; 30(43): 10363–70.
6. Guimarães B. Anticoagulantes Orais Diretos : Um Novo Paradigma No Tratamento da Trombose Venosa Profunda. Angiol Cir Vasc. 2017; 13(02): 62–80.
7. Haas S. New oral Xa and IIa inhibitors: Updates on clinical trial results. J Thromb Thrombolysis. 2008; 25(1): 52–60.
8. Riva N, Lip GYH. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. Which anticoagulant should we choose for long-term prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation? Pol Arch Med Wewn. 2012; 122(1–2): 45–53.
9. Zhu J, Alexander GC, Nazarian S, Segal JB, Wu AW. Trends and Variation in Oral Anticoagulant Choice in Patients with Atrial Fibrillation, 2010-2017. Pharmacotherapy. 2018; 38(9): 907-20.
10. Guedeney P, Vogel B, Mehran R. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant After Acute Coronary Syndrome: Is There a Role ? Interv Cardiol. 2018; 13(2): 93-8.
11. Resumo do Relatório Público Europeu de Avaliação - Pradaxa [Internet]. European Medicines Agency. 2015 [citado em 2018 Ago 4]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361(12): 1371–81.
13. Farmakis D, Davlouros P, Giamouzis G, Giannakoulas G, Pipilis A, Tsivgoulis G, *et al.* Direct Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: Practical Considerations on the Choice of Agent and Dosing. Cardiol. 2018; 140(2): 126–32.
14. Resumo do Relatório Público Europeu de Avaliação - Xarelto [Internet]. European Medicines Agency. 2017 [citado em 2018 Ago 4]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000944/WC500057109.pdf
15. Resumo do Relatório Público Europeu de Avaliação - Eliquis [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado em 2018 Ago 4]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002148/WC500107773.pdf
16. Resumo do Relatório Público Europeu de Avaliação - Lixiana [Internet]. European Medicines Agency. 2017 [citado em 2018 Ago 4]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002629/WC500189048.pdf
17. Resumo do Relatório Público Europeu de Avaliação - Roteas [Internet]. European Medicines Agency. 2017 [citado em 2018 Ago 4]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004339/WC500226658.pdf
18. Sexton DJ, de Freitas DG, Little MA, McHugh T, Magee C, Conlon PJ, *et al.* Direct-Acting Oral Anticoagulants as Prophylaxis Against Thromboembolism in the Nephrotic Syndrome. Kidney Int Reports. 2018; 3(4): 784–93.
19. Granger CB, Alexander JH. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(11): 2531–41.
20. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, *et al.* Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2013; 369(22): 2093–104.
21. Lu G, Pine P, Leeds JM, DeGuzman F, Pratikhya P, Lin J, *et al.* Andexanet alfa effectively reverses edoxaban anticoagulation effects and associated bleeding in a rabbit acute hemorrhage model. PLoS One. 2018 Mar 28; 13(3): e0195122.

ATUALIZAÇÃO EM VITAMINA D

A vitamina D é uma hormona lipossolúvel obtida essencialmente a partir de duas fontes: a principal é a síntese cutânea, após exposição solar à radiação ultravioleta B; a outra fonte é a dieta, através do consumo de alimentos naturalmente ricos em vitamina D, alimentos fortificados ou suplementos ou medicamentos contendo esta vitamina.[1,2]
Esta molécula é única entre as vitaminas, pois funciona como uma hormona metabolicamente ativa no organismo, desempenhando um papel fundamental no metabolismo do osso e na regulação da homeostasia do cálcio e do fósforo, em conjunto com a paratormona (PTH).
No intestino delgado, a vitamina D é responsável pela absorção do cálcio, e a nível renal contribui para a reabsorção de cálcio e fósforo.[2,3]
A deficiência grave de vitamina D resulta na desmineralização do osso com aparecimento de patologia grave: osteomalácia nos adultos e raquitismo nas crianças.[4]
A osteoporose é outra patologia que surge com alguma frequência, sendo um exemplo dos efeitos a longo prazo da insuficiência em vitamina D e cálcio. Como consequência, podem surgir fraturas por fragilidade.[5]
A carência em vitamina D é prevalente em todo o mundo e pode ser considerada um problema de saúde pública com consequências económicas.[6] Em Portugal, ainda não existem estudos epidemiológicos acerca da prevalência de valores inadequados de vitamina D, todavia, vários estudos europeus mostram proporções importantes de carência de vitamina D, sendo expetável que a realidade portuguesa seja semelhante.[2]
Relativamente aos métodos analíticos para determinação dos níveis séricos de vitamina D, o *U.S. Preventive Services Task Force* veio alertar em 2014 para dois problemas: a falta de estudos científicos publicados utilizando um método laboratorial internacionalmente reconhecido e considerado de referência e a ausência de consenso relativamente aos valores laboratoriais que definem a deficiência em vitamina D.[7]
Adicionalmente, alguns estudos publicados vieram correlacionar a carência em vitamina D com um risco aumentado de desenvolvimento de patologias não ósseas, tais como: doenças autoimunes, infecciosas e cardiovasculares, desordens neuropsiquiátricas, cancro, entre outras. No entanto, a evidência de uma relação causal ainda é considerada inconclusiva e inconsistente.[1,3,4,6,8]
O crescente interesse da comunidade científica acerca da vitamina D levou a um aumento exponencial do número de publicações científicas referenciadas no PubMed. Paralelamente foram também divulgados inúmeros documentos sobre o tema.[2]
A controvérsia sobre a deficiência em vitamina D ultrapassou a comunidade científica e chegou à comunicação social. Atualmente, constata-se que são os doentes que estão a pressionar os clínicos para conhecerem os seus níveis séricos de vitamina D, na esperança de prevenirem doenças, com a administração de suplementos desta vitamina.[9]
Neste contexto, e para vários países estudados, é relatado um aumento considerável do número e gastos com doseamentos séricos de vitamina D realizados e dos gastos com suplementos e/ou medicamentos contendo vitamina D.[2]
Em Portugal, o exame para determinação sérica da vitamina D é comparticipado pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS), se for prescrito no âmbito dos cuidados de saúde primários. De acordo com dados fornecidos pela Unidade de Exploração da Informação do Centro de Conferência de Faturas do SNS* foi possível apurar que, à semelhança do que está descrito para outros países, houve um crescimento exponencial do valor comparticipado pelo SNS com este exame, no contexto descrito; em 2014 o valor comparticipado pelo SNS foi de, aproximadamente 500 mil euros e, no final do ano de 2016, o montante já atingia os três milhões e 300 mil euros.[10]

*Designação à data (maio de 2017) do atual Centro de Controlo e Monitorização do SNS (CCM-SNS)

VITAMINA D E EXPOSIÇÃO SOLAR

Há várias variáveis que influenciam a quantidade de radiação ultravioleta B que alcança a pele humana e, consequentemente, a síntese cutânea de vitamina D pelo organismo.[8,11]

Fatores ambientais/climatológicos

- Latitude e altitude: a latitude é inversamente proporcional à sintese cutânea de vitamina D.[6,11]
- Hora do dia e estação do ano: ao amanhecer e ao entardecer, a probabilidade de síntese de vitamina D está reduzida;[12,13] na população em geral, os níveis séricos de vitamina D variam sazonalmente, com níveis 20% mais baixos no final do inverno.[12]

Fatores individuais e comportamentais

- Pigmentação da pele: os indivíduos de pele escura necessitam entre 3 a 4 vezes mais exposição solar para alcançar os mesmos níveis de vitamina D do que os de pele clara.[12]
- Idade: alguns estudos referem que mesmo que o idoso seja exposto regularmente à exposição solar, a sintese cutânea de vitamina D poderá estar reduzida em 75%.[11]
- Superfície corporal exposta: é afetada pelas roupas e pelo uso de protetores solares. Estima-se que o uso de um fator de proteção 30 conduza a uma redução ≥ 95% da absorção de raios UVB.
- Tempo de exposição: a prevalência da deficiência em vitamina D é muitas vezes associada ao estilo de vida atual das populações urbanas que passam cada vez mais tempo no interior de edifícios. Neste contexto, importa também referir que a radiação UVB não penetra através do vidro.[5,12]

Neste âmbito, alguns investigadores sugerem que 5 a 30 minutos de exposição solar entre as 10h e as 15h, pelo menos duas vezes por semana, na cara, braços, pernas ou costas e sem protetor solar irá conduzir a uma síntese de vitamina D suficiente. Deste modo, os indivíduos com exposição limitada à luz solar deverão incluir na sua dieta alimentos ricos em vitamina D (óleos de fígado de peixe e alguns peixes gordos como o salmão e a sardinha) ou tomar suplementos de forma a atingir níveis séricos no intervalo de valores recomendados.[5]

FATORES DE RISCO PARA A DEFICIÊNCIA EM VITAMINA D

Os principais fatores de risco são os seguintes: idade≥ 65 anos; bébés em amamentação exclusiva, sem administração concomitante de suplementos com vitamina D; pele escura; insuficiente exposição à luz solar por razões culturais, médicas ou ocupacionais; tratamento com medicamentos que alteram o metabolismo da vitamina D (antiepilépticos, glucocorticoides, rifampicina, antirretrovirais, antifúngicos, colestiramina e orlistato), obesidade e hábitos de vida sedentários.[9,12,14] Há patologias que também podem ser causas de carência de vitamina D, nomeadamente a insuficiência hepática severa, a síndrome nefrótica, a doença renal crónica, a tuberculose e sarcoidose. A diminuição da biodisponibilidade de vitamina D presente nas síndromes gastrointestinais de malabsorção de gorduras também pode causar carência de vitamina D.[2]

DEFINIÇÃO DE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

O nível sérico de 25-hidroxivitamina D (doravante designada por 25 (OH) D) é o melhor indicador do conteúdo corporal de vitamina D, ao refletir a vitamina obtida a partir da ingestão alimentar e da exposição à luz solar, bem como, a conversão da vitamina D a partir dos depósitos adiposos no fígado.[3]
De acordo com vários autores, a deficiência de vitamina D define-se:[2,15]

- **Estado de deficiência de vitamina D** – nível de 25 (OH) D ≤20 ng/ml (correspondente a 50 nmol/l*);
- **Estado de insuficiência ou défice relativo de vitamina D** – nível de 25 (OH) D entre 21 e 29 ng/ml;
- **Estado de suficiência de vitamina D** – nível de 25 (OH) D entre 30 e 100 ng/ml.

* Para converter as unidades de ng/ml em nmol/l deve-se multiplicar as primeiras por 2,49611

De referir que persistem as controvérsias entre autores e instituições relativamente à definição de "deficiência em vitamina D".[7] Enquanto que o *Institute of Medicine* nos EUA recomenda um limite mínimo de 20 ng/ml para um funcionamento ósseo saudável, a *U.S. Endocrine Society* recomenda 30 ng/ml.[16,17]

Relativamente aos valores máximos, há autores que consideram que níveis de 25 (OH) D superiores a 50 ng/ml possam estar associados a efeitos potencialmente adversos. Contudo, a intoxicação por vitamina D é rara e geralmente ocorre com valores de 25 (OH) D superiores a 150 ng/ml.[2]

SUB-POPULAÇÕES QUE BENEFICIAM DA DETERMINAÇÃO DO NÍVEL SÉRICO DE VITAMINA D

Para responder à preocupação sobre o uso inapropriado do doseamento de vitamina D, o *Royal College of Pathologists of Australasia* publicou um *position statement* (atualizado em 2016) para enumerar as sub-populações que beneficiam da determinação do nível sérico de vitamina D e quando deve ser repetido o teste.[18,19] De acordo com estas orientações, a determinação dos níveis séricos de 25 (OH) D não é recomendada por rotina nos adultos (incluindo mulheres grávidas), bebés saudáveis e crianças. Segundo a maioria das sociedades científicas, esta determinação deverá ser reservada para as situações de elevado risco de deficiência ou quando há achados laboratoriais (ex: elevação da fosfatase alcalina) ou radiológicos sugestivos de deficiência em vitamina D (ex: osteoporose).[11]

MÉTODOS ANALÍTICOS PARA DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS SANGUÍNEOS DE VITAMINA D

Importa realçar que há diferentes métodos comercializados para a determinação sérica da vitamina D e que estes dão resultados muito díspares, se forem utilizadas as mesmas amostras sanguíneas. O problema tem persistido apesar dos esforços internacionais para normalizar os diferentes métodos comercializados. Deste modo, uma das recomendações principais é a de aconselhar os utentes a fazerem este exame, sempre no mesmo laboratório de análises clínicas. Outra recomendação está relacionada com a variação sazonal, que deverá ser sempre considerada, quando se interpretam os valores laboratoriais de vitamina D.[19]

OUTRAS AÇÕES FARMACOLÓGICAS DA VITAMINA D

A descoberta recente da existência de recetores da vitamina D distribuídos por vários tipos de tecidos e células veio dar robustez ao facto de esta vitamina modelar uma ampla diversidade de sistemas e funções, incluindo o sistema cardiovascular, o metabolismo energético, a imunomodulação e a proliferação celular.[9]

Pese embora a carência de vitamina D tenha sido potencialmente associada a várias patologias extra aparelho musculo-esquelético, há autores que sugerem que os níveis baixos de 25 (OH) D podem ser a consequência e não a causa de doença.[18,20]

Na Tabela nº1, resumem-se os resultados da evidência atual proveniente dos estudos clínicos controlados em que foram utilizados diferentes regimes de suplementos.[21]

Embora a associação de cálcio com vitamina D tenha sido o regime que demonstrou melhor evidência no que concerne à redução do risco de fraturas e da mortalidade, é também o regime que apresenta suspeitas mais consistentes de potenciais efeitos adversos cardiovasculares e renais.[21]

TABELA Nº1 - Resultados dos estudos clínicos controlados com diferentes regimes de suplementos

	Estudos controlados com os regimes de		
	Suplementos apenas com Cálcio	Suplementos apenas com Vitamina D	Suplementos com Vitamina D e Cálcio
Densidade Mineral Óssea	Pequenos ganhos	Sem efeito	Pequenos ganhos
Fraturas	Sem efeito	Evidência conflituante	Pequena redução do risco no idoso
Eventos Cardiovasculares	Evidência conflituante	Evidência conflituante	Evidência conflituante
Mortalidade	Sem efeito	Sem efeito	Pequena redução do risco no idoso

TABELA Nº2 - *Recommended Dietary Allowances* (RDA) para a vitamina D

Idade	Sexo Masculino e Feminino	Gravidez	Lactação
0-12 meses	400 UI		
1-13 anos	600 UI		
14-18 anos	600 UI	600 UI	600 UI
19-50 anos	600 UI	600 UI	600 UI
51-70 anos	600 UI		
>70 anos	800 UI		

NECESSIDADES DIÁRIAS RECOMENDADAS DE VITAMINA D

As *Recommended Dietary Allowances* para a Vitamina D (valor diário que é suficiente para manter o osso saudável e um metabolismo do cálcio normal em pessoas saudáveis) foram definidas em 2010 pelo *Institute of Medicine* nos EUA. Estes valores foram calculados **considerando que a exposição à radiação solar é mínima** e podem ser consultados na Tabela nº2.[5,22]

Em 2016, o relatório *do Scientific Advisory Committee on Nutrition*, do Reino Unido veio considerar que **os suplementos de vitamina D na dieta não são necessários para indivíduos com exposição adequada à radiação solar**. Assim, este Comité não estabeleceu necessidades diárias para indivíduos entre os 4 e os 64 anos de idade, com um estilo de vida considerado normal. Quando a exposição à radiação solar é mínima, foi estabelecida uma dose de 400 UI/dia para toda a população, com idade superior a 4 anos, ou seja, uma dose inferior à do *Institute of Medicine* nos EUA.[8]

TRATAMENTO DA DEFICIÊNCIA EM VITAMINA D

A escolha do tratamento mais adequado deve ter em consideração vários fatores, designadamente, o tipo de vitamina D (D2 ou D3) a ser administrada, a dose mais eficaz para cada situação clínica, a gravidade da deficiência em vitamina D, a conveniência das formulações e a sua segurança.[16] A maioria dos autores considera a vitamina D3 o tratamento de eleição para a deficiência em vitamina D.[23,24]

A dose necessária para tratar efetivamente a deficiência em vitamina D depende, não só, dos níveis séricos de 25(OH)D, mas também de fatores individuais (absorção, metabolização e outros determinantes genéticos). Uma revisão de outubro de 2018 propõe os seguintes regimes posológicos:[23]

- Para doentes com deficiência grave (25(OH) D <10 ng/mL), uma dose de 50 000 UI de vitamina D2 ou D3, por via oral, uma vez por semana durante 6 a 8 semanas, seguida de uma dose de manutenção de 800 UI diárias;
- Para indivíduos com concentrações séricas de 25(OH)D entre 10 e 20 ng/mL, uma dose inicial de 800 a 1000 UI por dia pode ser suficiente. O doseamento sérico deve ser repetido após 3 meses de tratamento para monitorização;
- Para indivíduos com concentrações séricas de 25(OH)D entre 20 e 30 ng/mL, uma dose inicial de 600 a 800 UI de vitamina D3 por dia pode ser suficiente para manter os valores séricos dentro do intervalo;
- Para indivíduos com síndromes de malabsorção está descrita a administração de doses elevadas de vitamina D (10 000 UI a 50 000

UI), dependendo da capacidade de absorção de cada indivíduo.

A literatura descreve diferentes regimes de administração, sendo que os regimes com administração diária têm melhores resultados relativamente aos regimes de administração mensal. Todos os indivíduos devem manter um aporte diário de cálcio de 1000 mg (dos 19 anos aos 70 anos) a 1200 mg (para mulheres dos 51 anos aos 70 anos e todos os adultos maiores que 71 anos).[22,23,25]
O papel da vitamina D no tratamento da osteoporose e na prevenção de fraturas ósseas ainda está por clarificar, existindo uma preocupação crescente acerca da dose ótima de vitamina D, face aos efeitos adversos causados por doses elevadas, em regime de administrações intermitentes.[26]

CONCLUSÕES

A prevalência da deficiência em vitamina D depende do valor sérico definido como limiar mínimo, sendo particularmente relevante nos idosos, devido à diminuição das atividades ao ar livre, à redução da ingestão alimentar, da absorção intestinal e da sintese cutânea de vitamina D.[2,23]
As fontes de vitamina D através da dieta (que incluem os suplementos) são relevantes quando a exposição aos raios UVB é limitada (ex: no inverno) ou restringida (com pouco tempo ao ar livre ou com uso de protetores solares ou roupas).[6,8]
Também não se recomenda a suplementação além das necessidades diárias recomendadas, com o objetivo de prevenir a doença, a morte por patologia cardiovascular ou aumentar a qualidade de vida.[3]
Por outro lado, não existe evidência científica suficiente para determinar a relação benefício/risco de efetuar o rastreio da deficiência em vitamina D em adultos assintomáticos.[27]
O crescimento exponencial dos doseamentos séricos de vitamina D e do consumo de suplementos de vitamina D verificado em vários países, levanta preocupações justificadas sobre a existência de prescrições médicas sem evidência científica suficiente. Deste modo, espera-se que os resultados dos ensaios clínicos alargados, prospetivos e aleatorizados a decorrer atualmente possam clarificar melhor o papel da suplementação com vitamina D, na prevenção e tratamento de patologias musculo-esqueléticas e não musculo-esqueléticas nas várias sub-populações, incluindo os seus efeitos no risco de mortalidade.[18]
Até lá, e de acordo com vários autores deverá ser mantida uma conduta expectante no que concerne à prescrição de suplementos e de doseamentos séricos relacionados na população em geral.[4]

JOANA AMARAL
Farmacêutica Hospitalar
Unidade de Gestão de Contratos e Monitorização da Conta do Medicamento e Dispositivos Médicos – UCM
ACSS - Administração Central do Sistema de Saúde, IP

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kilbane M, O'Keane M, Morrin M, Flynn M, McKenna M. The double-edged sword of vitamin D in Ireland: the need for public health awareness about too much as well as too little. Ir J Med Sci. 2014; 183(3): 485-487.
2. Santos MJ, Fernandes V, Garcia FM. Carência de Vitamina D numa população hospitalar: Uma fotografia pela perspetiva laboratorial. Acta Med Port. 2015 [acedido a 10-11-2018]; 28(6): 726-34. Disponível em: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/6253/4552
3. Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D - importância da avaliação laboratorial. Rev Port Endocrinol Diabetes Metab. 2013 [acedido a 10-11-2018]; (1): 2-39. Disponível em: http://www.elsevier.es/en-revista-revista-portuguesa-endocrinologia-diabetes-e-356-pdf-S1646343913000084
4. Prieto-Alhambra D. Medicamentos con vitamina D: ¿para quién y por qué? Butlleti d'informatió terapéutica. 2011 [acedido a 10-11-2018]; 6: IS34-38. Disponível em: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletin_informacion_terapeutica/documents/arxius/BIT_v22x_n06_cast.pdf
5. Vitamin D. Office of Dietary Supplements (ODS), NIH. Updated: September 18, 2018. [acedido a 10-11-2018] Disponível em: https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/
6. Cardoso S, Santos A, Guerra RS, Sousa AS, Padrão P, Moreira P, Afonso C, Amaral TF, Borges N. Association between serum 25-hidroxyvitamin D concentrations and ultraviolet index in Portuguese older adults: a cross-sectional study. BMC Geriatr. 2017 [acedido a 10-11-2018]; 17(1): 256. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664428/pdf/12877_2017_Article_644.pdf
7. LeBlanc ES, Zakher B, Daeges M, Pappas M, Chou R. Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2015; 162(2): 109-22.
8. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Vitamin D and health. Report, 2016. [acedido a 10-11-2018]. Dipónível em: https://www.gov.uk/government/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition.
9. Moreira MLM, Paula FJA. What Value is there in Assessing Postmenopausal Women for Vitamin D Deficiency? Rev Bras Ginecol Obstet. 2017 [acedido a 10-11-2018]; 39(11): 585-586. Disponível em: https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0037-1606858
10. Vitamina D- Relatório interno da Unidade de Exploração da Informação (UEI) do Centro de Conferência de Faturas do Serviço Nacional de Saúde, maio 2017.
11. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat. Mayo Clinic Proceedings. 2010 [acedido a 10-11-2018]; 85(8): 752-758. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2912737/pdf/mayoclinproc_85_8_009.pdf
12. Vitamina D: evidencias y controversias. Infac 2012 [acedido a 10-11-2018]; 20(2): 7-12. Disponível em: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2012/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_20_n_2.pdf
13. Chauhan K, Bhimji SS. Vitamin, D. 2017 Jun 30. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 Jun-. [acedido a 10-11-2018] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441912/
14. Bordelon P, Ghetu MV, Langan RC. Recognition and management of vitamin D deficiency. Am Fam Physician. 2009[acedido a 10-11-2018]; 80(8): 841-6. Disponível em: https://www.aafp.org/afp/2009/1015/p841.pdf
15. Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan - proposal by an expert panel supported by Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society [Opinion]. Endocr J. 2017 [acedido a 10-11-2018]; 64(1): 1-6. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/64/1/64_EJ16-0548/_article
16. Stokes CS, Lammert F. Vitamin D supplementation: less controversy, more guidance needed. F1000Res. 2016 [acedido a 10-11-2018];5. pii: F1000 Faculty Rev-2017. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4991525/pdf/f1000research-5-9538.pdf
17. Insuffisance en vitamine D chez les adultes. Rev Prescrire 2013; 356: 435-38.
18. Glendenning P, Chew GT. Controversies and consensus regarding vitamin D deficiency in 2015: whom to test and whom to treat? Med J Aust. 2015 [acedido a 10-11-2018]; 202(9): 470-1. Disponível em: https://www.mja.com.au/system/files/issues/202_09/gle00702.pdf
19. Royal College of Pathologists of Australasia. Position statement: use and interpretation of vitamin D testing. Number: 1/2013. May 2013. Review date March 2016. [acedido a 10-11-2018] Disponível em: https://www.rcpa.edu.au/Library/College-Policies/Position-Statements/Use-and-Interpretation-of-Vitamin-D-Testing
20. Wang H, Chen W, Li D, Yin X, Zhang X, Olsen N, Zheng SG. Vitamin D and Chronic Diseases. Aging Dis. 2017 [acedido a 10-11-2018]; 8(3): 346-353. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440113/pdf/ad-8-3-346.pdf
21. Abrahamsen B. The calcium and vitamin D controversy. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2017 [acedido a 10-11-2018]; 9(5): 107-114. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5394528/pdf/10.1177_1759720X16685547.pdf
22. Vitamin D intake and supplementation. Dyna med Plus, Updated 2018 Sep 19. [acedido a 10-11-2018] Disponível em: http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114491/Vitamin-D-intake-and-supplementation
23. Bess Dawson-Hughes. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. Last updated: Oct 02, 2018 UpToDate®. Wolters Kluwer; [Acedido 09/1/2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com
24. What dose of vitamin D should be prescribed for the treatment of vitamin D deficiency? updated 26th March 2018, UK Medicines Information (UKMi). [acedido a 10-11-2018] Disponível em: https://www.sps.nhs.uk/articles/what-dose-of-vitamin-d-should-be-prescribed-for-the-treatment-of-vitamin-d-deficiency-2/
25. Mateussi MV, Latorraca COC, Daou JP, Martimbianco ALC, Riera R, Pacheco RL, Pachito DV. What do Cochrane systematic reviews say about interventions for vitamin D supplementation? Sao Paulo Med J. 2017; 135(5): 497-507.
26. Hill TR, Aspray TJ. The role of vitamin D in maintaining bone health in older people. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2017 [acedido a 10-11-2018]; 9(4): 89-95. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5367643/pdf/10.1177_1759720X17692502.pdf
27. Lack of Evidence Precludes Recommending Vitamin D Deficiency Screening in Adults. AAFP, 2014. [acedido a 10-11-2018] Disponível em: https://www.aafp.org/news/health-of-the-public/20140701vitamindrec.html

FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretora: Ana Paula Martins. Conselho Editorial: Aurora Simón (editora); Francisco Batel Marques; Joana Amaral; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; M.ª Eugénia Araújo Pereira e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.
Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 – 1169-075 Lisboa – WWW.ORDEMFARMACEUTICOS.PT